Pfizer

006

日本標準商品分類番号
874239

*2024年3月改訂（第2版、用法変更）
2021年4月改訂
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：5年

生物由来製品、毒薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤
抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD22 モノクローナル抗体
イノツズマブ　オゾガマイシン（遺伝子組換え）製剤

ベスポンサ®点滴静注用1mg

BESPONSA® Injection 1mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00021
販売開始	2018年4月

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 静脈閉塞性肝疾患（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。［7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベスポンサ点滴静注用1mg	
有効成分	イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）	1mg
添加剤	トロメタモール	10mg
	精製白糖	201mg
	ポリソルベート80	0.4mg
	塩化ナトリウム	2.3mg
	塩酸	適量

3.2 製剤の性状

本剤は白色～類白色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）である。

pH	7.4～8.6［0.25mg/mL注射用水］
浸透圧	165～245mOsm/kg［0.25mg/mL注射用水］

本剤は製造工程で、チャイニーズハムスター卵巣細胞を使用している。

4. 効能又は効果

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 フローサイトメトリー法等の検査によって、CD22抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応となる患者の選択を行うこと。

*5.3 造血幹細胞移植（HSCT）の施行を予定している患者に対する本剤の投与については、本剤以外の治療の実施を十分検討した上で、慎重に判断すること。なお、成人においては、本剤投与によるHSCT施行後の全生存期間への影響は、既存の化学療法と同程度ではない可能性が示唆されている。［7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、15.1.1参照］

*6. 用法及び用量

通常、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として1日目は0.8mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。

成人には、1サイクル目は21～28日間、2サイクル目以降は28日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

小児には、1サイクル目は21～42日間、2サイクル目以降は28～42日間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

投与サイクル数は造血幹細胞移植の施行予定を考慮して決定する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

*7.1 成人では、1サイクル目の期間は原則21日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、28日間まで延長できる。小児では、1サイクル目の期間は原則21日間、2サイクル目以降は原則28日間とするが、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合は、42日間まで延長できる。また、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られた場合、2サイクル目以降の1日目の投与量は、イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）として0.5mg/m^2（体表面積）とすること。なお、骨髄中の芽球が5%未満で、末梢血中の白血病芽球及び髄外病変が消失した場合に、寛解（血球数の回復の有無を問わない）が得られたと判断すること。

7.2 本剤の投与サイクル数は、以下のとおりとする。

7.2.1 HSCTの施行を予定している場合

投与サイクル数の増加に応じてHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高まるおそれがあるので、本剤の効果が得られる最小限のサイクル数とすること。治療上やむを得ないと判断される場合を除き、3サイクル終了までに投与を中止すること。［1.2、5.3、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照］

7.2.2 HSCTの施行を予定していない場合

6サイクルまで投与を繰り返すことができる。ただし、3サイクル終了までに本剤の効果が得られない場合には、投与を中止すること。

7.3 本剤を7サイクル以上投与した際の有効性及び安全性は確立していない。

7.4 副作用により本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、再度増量しないこと。

血液毒性

本剤による治療開始前	処置
好中球絶対数 1,000/μL以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数の減少が認められた場合は、好中球絶対数が1,000/μL以上になるまで休薬する。
血小板数 50,000/μL[注)] 以上	2サイクル目以降のサイクル開始時に血小板数の減少が認められた場合は、血小板数が50,000/μL以上になるまで休薬する。
好中球絶対数1,000/μL未満又は血小板数50,000/μL[注)] 未満	2サイクル目以降のサイクル開始時に好中球絶対数又は血小板数の減少が認められた場合は、以下のいずれかになるまで休薬する。なお、直近の骨髄検査に基づき病態の安定又は改善が認められ、かつ好中球絶対数及び血小板数の減少が、本剤による副作用ではなく、原疾患によるものであると判断できる場合には、以下によらず本剤の投与を開始できる。 ・好中球絶対数及び血小板数がいずれも本剤による治療開始前の値以上 ・好中球絶対数が1,000/μL以上、かつ血小板数が50,000/μL以上

注）次サイクル開始の判断に用いる血小板数は、輸血の影響を受けない値を用いること。

非血液毒性

副作用	処置
VOD/SOS又は他の重篤な肝障害	投与を中止する。
総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍超又はAST/ALTが施設基準値上限の2.5倍超[注1)]	投与前の総ビリルビン値が施設基準値上限の1.5倍以下又はAST/ALTが施設基準値上限の2.5倍以下に回復するまで休薬する。
infusion reaction	点滴投与を中断し、副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等の適切な処置を行う。 重症度に応じ、投与を再開できる。 重篤なinfusion reactionの場合は、投与を中止する。
グレード2[注2)] 以上の非血液毒性	投与前に、グレード1又は本剤による治療開始前のグレードになるまで休薬する。

注1) ジルベール症候群又は溶血による場合は除く。
注2) グレードはCTCAE version 3.0に準じる。

用量調節基準

副作用による休薬期間	用量調節
7日未満	同一サイクル内で、次回の投与を延期する。(投与間隔は6日間以上あけること)
7日以上	同一サイクル内で、次回の投与を行わない。
14日以上	初回発現：次サイクルの各投与量を25%減量する。 1サイクルの各投与量を25%減量した後の発現：次の1サイクルあたりの投与回数を2回にする。 1サイクルの投与回数を2回とした後の発現：投与を中止する。
28日超	投与中止を考慮する。

7.5 infusion reactionを軽減させるために、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。[11.1.5参照]
7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 VOD/SOS等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与開始後は、定期的に肝機能検査を実施し、VOD/SOSを含む肝障害の徴候及び症状を十分に観察すること。本剤投与後に総ビリルビン値が施設基準値上限以上の場合は、HSCTの施行について慎重に判断すること。また、本剤投与後のHSCTにおいて、前処置として2種類のアルキル化剤は避け、HSCT施行後は頻回に肝機能検査を行うこと。[1.2、5.3、7.2.1、9.1.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]
8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.2参照]
8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
8.4 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査等を行うなど、腫瘍崩壊症候群の徴候及び症状を十分に観察すること。[11.1.6参照]
8.5 膵炎があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は定期的な膵酵素に関する血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 HSCT施行歴のある患者

VOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.3.1、9.8、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により感染症が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2、11.1.3参照]

9.1.3 末梢血芽球数が10,000/μLを超える患者

本剤による治療前に、ヒドロキシカルバミド、副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン等を投与し、末梢血芽球数を10,000/μL以下にすることが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患のある又はVOD/SOSの既往歴のある患者

肝疾患が増悪する又はVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8、11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、臨床曝露量の1.0倍の曝露量で胚・胎児毒性（胚・胎児の死亡、上腕骨肥厚、肩甲骨奇形及び尺骨奇形）が認められ、1.4倍の曝露量で胚吸収率の高値が認められている。また、マウスにおいて遺伝毒性が認められている[1)]。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又はその代謝物の母乳中への移行は不明である。なお、ヒトIgGは母乳中へ移行することが知られている。

*9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。高齢者ではHSCT施行後のVOD/SOSの発現リスクが高くなるおそれがある。[1.2、5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、11.1.1、15.1.1参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11.1 重大な副作用

11.1.1 肝障害

VOD/SOS（2.2%）、γ-GTP増加（12.1%）、AST増加（13.5%）、高ビリルビン血症（9.0%）、ALT増加（11.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加（4.5%）等があらわれることがある。[1.2、7.2.1、8.1、9.1.1、9.3.1、9.8参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少（36.3%）、血小板減少（33.2%）、白血球減少（23.8%）、貧血（22.9%）、発熱性好中球減少症（14.3%）、リンパ球減少（11.2%）、汎血球減少症（0.4%）等があらわれることがある。[8.2、9.1.2参照]

11.1.3 感染症

肺炎（1.8%）、敗血症（1.8%）、敗血症性ショック（0.9%）等があらわれることがある。[9.1.2参照]

11.1.4 出血

鼻出血（4.5%）、消化管出血（0.9%）等があらわれることがある。

11.1.5 infusion reaction

発熱、発疹、悪寒、低血圧等を含むinfusion reaction（18.8%）があらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（副腎皮質ステロイド、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うこと。[7.5参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（4.0%）

[8.4参照]

11.1.7 膵炎

膵炎（0.4%）、リパーゼ増加（4.5%）、アミラーゼ増加（1.8%）等があらわれることがある。[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
* 消化器	悪心、嘔吐、腹痛、下痢	便秘、口内炎、腹水
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低アルブミン血症、高尿酸血症
精神・神経		不眠症、味覚異常
* 皮膚		そう痒症、発疹
* 筋骨格系		四肢痛
* その他	疲労、頭痛、発熱	浮腫、無力症、QT間隔延長

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は光の影響を受けやすいため、調製時は光（紫外線）を避けること。

14.1.2 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.1.3 溶解方法

(1) 1バイアルに日局注射用水4mLを加え、ゆっくりと回転させながら混和する。振とうは避けること。

(2) 溶解後に粒子や変色がないことを目視により確認すること。溶解後の液（調製後溶液：濃度0.25mg/mL）は無色澄明～わずかに濁っており、変色や異物が認められる場合は使用しないこと。

(3) 本剤は保存剤を含有していないため、溶解後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 希釈方法

(1) 溶解から希釈は4時間以内に行うこと。

(2) 患者の体表面積より計算した必要量をバイアル（調製後溶液：濃度0.25mg/mL)から抜きとり､総液量約50mLとなるように点滴容器(日局生理食塩液）に加える。ゆっくりと転倒混和し、振とうは避けること。

(3) 点滴容器は、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はエチレン酢酸ビニル（EVA）製が望ましい。

(4) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、室温又は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 希釈液が2～8℃で保存されている場合は、投与約1時間前に室温に戻しておくこと。

14.2.2 ろ過する場合は、ポリエーテルスルホン（PES）製、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又は親水性ポリスルホン（HPS）製のフィルターが望ましい。ナイロン製又は合成繊維素エステル（MCE）製のフィルターは使用しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は光の影響を受けやすいため、投与時は光（紫外線）を避けること。

14.3.2 点滴ラインは、ポリ塩化ビニル（PVC）製、ポリオレフィン製又はポリブタジエン製が望ましい。他剤との混注はしないこと。

14.3.3 溶解から投与終了迄は8時間以内とすること。未使用の調製後溶液及び投与後の残液等は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした非盲検無作為化比較試験において、全生存期間の部分集団解析の結果、HSCTが施行された患者集団において、対照（化学療法）群（n＝33）に対する本剤群（n＝77）のハザード比は1.376［97.5%信頼区間：0.729, 2.596］）であった。また、HSCT施行100日後までの死亡は、本剤群で20/77例（26.0%）、対照群で2/33例（6.1%）であった。［5.3、7.2.1、8.1、9.1.1、9.8参照］

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で精子減少ならびに前立腺及び精嚢の萎縮を伴う精巣変性が認められた。また、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において卵巣、子宮、膣又は乳腺の萎縮が認められた[2)]。

15.2.2 マウスを用いた小核試験において本剤は染色体異常を誘発した。また、本剤から遊離する細胞毒性物質であるN-Ac-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）は細菌を用いる復帰突然変異試験において変異原性を示した[3)]。

15.2.3 本剤のがん原性試験は実施していないが、ラットを用いた反復投与毒性試験において､臨床曝露量の0.2倍以上の曝露量で肝臓にオーバル細胞の過形成、変異細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。また、サルを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の2.9倍の曝露量で1例に変異肝細胞巣が認められた[4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者に本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m^2、8及び15日目は0.5mg/m^{2}で点滴静注したとき、162例の薬物動態解析対象集団（日本人患者13例）の血清中濃度を以下に示す[5)]。

イノツズマブ オゾガマイシンの血清中濃度

サイクル	第1日目の投与量（mg/m^2）	測定日（日）	濃度[注1, 注2]（ng/mL）			
			n	投与前	n	投与終了時
1	0.8	1	－	－	128	211（110）
		8	151	6.84（276）	126	194（117）
		15	147	21.3（168）	117	170（46）
2	0.8	1	27	11.5（145）	27	231（43）
		8	24	46.8（79）	0	NA
	0.5	1	94	38.2（134）	80	222（56）
		8	91	65.9（75）	0	NA
4	0.8	1	2	78.2, 109	1	330
		8	2	164, 190	0	NA
	0.5	1	42	58.2（49）	34	316（119）
		8	36	89.3（35）	0	NA

注1）平均値（%変動係数）（n＝1又は2の場合は個別値）、－：測定せず、NA：データなし

注2）濃度は1.8mg/m^{2}投与（1サイクルを21～28日間として0.8mg/m^2、0.5mg/m^{2}及び0.5mg/m^{2}を分割投与）したときの実測値であり、観測値が定量下限（1ng/mL）未満の場合は0ng/mLとして計算した。

16.3 分布

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例（日本人13例及び外国人221例）の定常状態（4サイクル目）における総分布容積は約12Lであった。

*in vitro*試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシン　ジメチルヒドラジド（DMH）のヒト血漿蛋白に対する結合率は約97%である。

*in vitro*試験では、N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHは、P-糖タンパク質の基質であることが示されている[6～8)]。

16.4 代謝

*in vitro*試験では､N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHは主に非酵素的な還元で代謝されると考えられる。N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMHはヒト血清中にはほとんど検出されない。

再発又は難治性のCD22陽性の低悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1.8mg/m^{2}を1時間かけて静脈内投与[注)]した後の尿中には､N-アセチル-γ-カリケアマイシンDMH､N-アセチル-ε-カリケアマイシン、脱グリコシル化カリケアマイシンの四糖部分、N-アセチル-ε-カリケアマイシンの一酸化体及びN-アセチル-ε-カリケアマイシンの還元体が検出された[9,10)]。

注）本剤の承認用法・用量は「1日目は0.8mg/m^2（体表面積）、8及び15日目は0.5mg/m^2（体表面積）を1日1回、1時間以上かけて点滴静脈内投与した後、休薬する。」である。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例（日本人13例及び外国人221例）の定常状態(4サイクル目)におけるクリアランスは0.0333L/hrであり、終末相の半減期は12.3日であった[6)]。

*16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児等

1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m^2、8及び15日目は0.5mg/m^{2}で点滴静注したときの47例の薬物動態解析対象集団（日本人患者6例）の4サイクル目までの血清中濃度は、成人の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者に同じ用法・用量で本剤を投与したときと同程度であった。また、小児を含めた母集団薬物動態解析の結果、本剤を1サイクル28日（初回サイクルのみ21日）とし、1日目は0.8mg/m^2、8及び15日目は0.5mg/m^{2}で点滴静注したときの本剤の体内動態は、1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者59例（日本人6例及び外国人53例）と成人の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者234例（日本人13例及び外国人221例）とで臨床的に意義のある違いはなかった[11]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

1又は2レジメンの化学療法歴がある再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者[注1)]を対象として、本剤群又は対照（化学療法[注2)]）群に無作為化し、有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目であるCR又はCRiを達成した患者の割合（CR＋CRi率）[注3)]の解析の結果は下表のとおりであり、対照群に対する本剤群の優越性が示された[12)]。

注1) フィラデルフィア染色体陽性の場合は、前治療歴としてイマチニブメシル酸塩を除く少なくとも1つのチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性又は不耐容である患者が組入れ対象とされた。また、末梢血芽球数が10,000/μL以下の患者が組入れ対象とされた。

注2)「フルダラビン＋シタラビン＋顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（FLAG）」、「シタラビン＋ミトキサントロン」又は「高用量シタラビン（HIDAC）」から選択

注3) 以下の条件をすべて満たすことをCRとした。また、CRのうち血小板数又は好中球絶対数の回復（血小板数100,000/μL以上又は好中球絶対数1,000/μL以上）を伴わない場合をCRiとした。
・骨髄中の芽球が5%未満
・末梢血中の白血病芽球及び髄外病変の消失
・末梢血の血小板数が100,000/μL以上、かつ好中球絶対数が1,000/μL以上

寛解（CR＋CRi）率の結果（2014年10月2日データカットオフ）

	本剤群 （109例）	対照群 （109例）
CR又はCRiを達成した被験者数 CR+CRi率%（95%信頼区間）	88/109例 80.7（72.1, 87.7）	32/109例 29.4（21.0, 38.8）
p値[注4)]	p<0.0001	

注4) x^2検定（有意水準片側0.0125）

また、全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の最終解析時の結果は本剤群で7.7［6.0, 9.2］ヵ月、対照群で6.7［4.9, 8.3］ヵ月であり、対照群に対する本剤群の優越性は示されなかった[12)]（ハザード比0.770［97.5%信頼区間：0.578, 1.026］、［層別log-rank検定p=0.0203（有意水準片側0.0104）］、2016年3月8日データカットオフ）。本剤が投与された164例中（日本人13例を含む）140例（85.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少64例（39.0%）、血小板減少57例（34.8%）、白血球減少40例（24.4%）、貧血37例（22.6%）、infusion reaction 28例（17.1%）、悪心25例（15.2%）、発熱性好中球減少症23例（14.0%）、疲労23例（14.0%）、リンパ球減少21例（12.8%）、γ-GTP増加21例（12.8%）、AST増加17例（10.4%）、高ビリルビン血症17例（10.4%）等であった。

*17.1.2 小児の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした国内第Ⅰ相試験

1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者[注5)] 6例に本剤を投与した。CR又はCRiを達成した患者の割合（CR＋CRi率）[注3)]は5/6例（83.33%［95%信頼区間：35.88%, 99.58%］）であった[13)]。

注5) 初回の寛解導入療法後に遅発性の再発が認められた患者の場合は、初回の寛解導入療法に用いたレジメンでは効果が期待できない患者が組み入れ対象とされた。また、フィラデルフィア染色体陽性患者の場合は、第2又は3世代のチロシンキナーゼ阻害剤及び標準的な寛解導入療法による前治療を少なくとも1回受け、かつ治療抵抗性である患者が対象とされた。

本剤が投与された6例中6例（100.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。2例以上に認められた副作用は、AST増加4例（66.7%）、ALT増加4例（66.7%）、嘔吐2例（33.3%）、Infusion reaction 2例（33.3%）、口内炎2例（33.3%）、皮膚及び皮下組織の詳細不明の局所感染2例（33.3%）であった。

*17.1.3 小児の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

1歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD22陽性の急性リンパ性白血病患者[注6)] 53例に本剤を投与した。第Ⅱ相パートの主要評価項目であるCR、CRp又はCRiを達成した患者の割合（CR＋CRp＋CRi率）[注7)]は22/28例（78.6%［95%信頼区間：59.0%, 91.7%］）であった[14)]。

注6) 造血幹細胞移植後の初回再発、第2再発以降若しくは難治性、又は初回診断後に2つ以上の寛解導入療法に対して治療抵抗性である、若しくは初回再発の後に1つ以上の再寛解導入療法に対して治療抵抗性である患者が対象とされた。

注7) 以下の条件をすべて満たすことをCRとした。また、CRのうち血小板数の回復（血小板数50,000/μL超）のみを伴わない場合をCRpとし、CRのうち血小板数又は好中球絶対数の回復（血小板数50,000/μL超又は好中球絶対数500/μL超）を伴わない場合をCRiとした。
・骨髄中の芽球が5%未満
・末梢血中の白血病芽球及び髄外病変の消失
・末梢血の血小板数が50,000/μL超、かつ好中球絶対数が500/μL超

第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートで本剤が投与された53例中44例（83.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少17例（32.1%）、血小板減少16例（30.2%）、貧血13例（24.5%）、白血球減少13例（24.5%）、嘔吐12例（22.6%）、Infusion reaction 12例（22.6%）、悪心10例（18.9%）、AST増加9例（17.0%）、発熱性好中球減少症9例（17.0%）、ALT増加7例（13.2%）、腹痛7例（13.2%）、疲労6例（11.3%）、頭痛6例（11.3%）、腫瘍崩壊症候群6例（11.3%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、CD22抗原を発現した白血病細胞に結合し細胞内に取り込まれた後に、加水分解を受けて生じたN-アセチル-γ-カリケアマイシン ジメチルヒドラジドのジスルフィド結合が還元的に開裂され活性体となり、DNA二本鎖を切断することにより腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[15,16)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

CD22陽性の急性リンパ性白血病細胞由来Reh、RS4；11及びSUP-B15細胞株に対して増殖抑制作用を示した[17)]。

18.2.2 *in vivo*試験

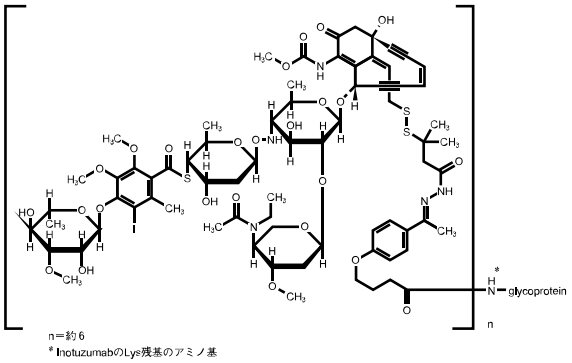
Reh細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、Reh細胞株を静脈内移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、がんの進展による後肢麻痺発症の抑制を示した[18)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イノツズマブ オゾガマイシン（遺伝子組換え）
（Inotuzumab Ozogamicin （Genetical Recombination））［JAN］

本質：イノツズマブ オゾガマイシンは、抗体薬物複合体（分子量：約159,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約149,000）の平均6個のLys残基に、オゾガマイシン（メチル{(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-ジデオキシ-4-{[(4-*S*-{4-[(6-デオキシ-3-*O*-メチル-α-$_L$-マンノピラノシル)オキシ]-3-ヨード-5,6-ジメトキシ-2-メチルベンゾイル}-4-スルファニル-β-$_D$-*リボ*-ヘキソピラノシル)オキシ]アミノ}-2-*O*-[2,4-ジデオキシ-4-(*N*-エチルアセトアミド)-3-*O*-メチル-α-$_L$-*トレオ*-ペントピラノシル]-β-$_D$-グルコピラノシルオキシ)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-アミノ-4-オキソブチル)オキシ]フェニル}エチリデン)ヒドラジニル]-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル}ジスルファニル)エチリデン]-1-ヒドロキシ-11-オキソビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-10-イル}カルバミン酸($C_{73}H_{97}IN_6O_{25}S_3$;分子量:1,681.68))が結合している。抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒトCD22抗体の相補性決定部及びヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は光の影響を受けやすいため、本剤の包装を開封後も、バイアルを箱に入れて保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

*23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.4.1.2、2.6.6.9.5） [L20171116033]
2) 社内資料：反復投与毒性試験（雌雄生殖器への影響）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.9.3、2.6.6.9.4） [L20171116031]
3) 社内資料：遺伝毒性試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.4.） [L20171116035]
4) 社内資料：反復投与毒性試験（前腫瘍性／腫瘍性病変）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.6.9.8） [L20171116032]
5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B1931022試験） [L20171116016]
6) 社内資料：母集団薬物動態解析（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.7.2.3.5） [L20171116017]
7) 社内資料：タンパク結合率に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.4.2） [L20171116018]
8) 社内資料：トランスポーターに関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.4.4） [L20171116020]
9) 社内資料：代謝経路に関する試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.5.3） [L20171116023]
10) 社内資料：代謝経路に関する試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.4.5） [L20171116024]
11) 臨床薬理試験結果の比較と解析（承認年月日：2024.3.26、CTD 2.7.2.3）
12) Kantarjian H.M. et al.：N Engl J Med. 2016；375（8）：740-753
13) 国内第Ⅰ相試験（INO-Ped-ALL-1試験）（承認年月日：2024.3.26、CTD 2.7.3.2.1.1）
14) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（ITCC-059試験）（承認年月日：2024.3.26、CTD 2.7.3.2.1.2）
15) 社内資料：作用機序に関する試験（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.1） [L20171116027]
16) Shor, B. et al.：Mol Immunol. 2015；67（2 Pt A）：107-116
17) 社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.2.1） [L20171116028]
18) 社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）（承認年月日：2018.1.19、CTD 2.6.2.2.2） [L20171116029]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標